

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. Oktober 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/78699 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04034

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. April 2001 (07.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 18 401.4 13. April 2000 (13.04.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; 55218 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DÄMMGEN, Jürgen [DE/DE]; Mittelbacherstrasse 1/2, 88416 Ochsenhausen (DE). GUTH, Brian [US/DE]; Kirchensteige 12, 88447 Warthausen (DE). SEIDLER, Randolph [DE/DE]; Buchauer Strasse 5/1, 88441 Mittlbiberach (DE).

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF BRADYCARDIAC SUBSTANCES IN THE TREATMENT OF MYOCARDIAL DISEASES ASSOCIATED WITH HYPERTROPHY AND NOVEL MEDICAMENT COMBINATIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON BRADYCARDICA BEI DER BEHANDLUNG VON MIT HYPERTROPHIE EINHERGEHENDEN MYOCARDERKRANKUNGEN UND NEUE ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a novel use of bradycardiac substances such as a Ca<sup>++</sup> channel blocker, beta-receptor blockers or i<sub>f</sub> channel blockers, the i<sub>f</sub> channel blockers being preferred. Said substances are optionally used in combination with a cardio-active substance for inducing the regression of myocardial diseases associated with hypertrophy, in particular for treating idiopathic hypertrophic cardiomyopathies (HCM) in humans and domestic animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von bradykarden Substanzen wie einen Ca<sup>++</sup> Kanal Blocker, Beta-Rezeptorenblocker oder i<sub>f</sub>-Kanalblocker, wobei die i<sub>f</sub>-Kanalblocker bevorzugt sind, gegebenenfalls in Kombination mit einer herzwirksamen Substanz zur Induktion der Regression von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathien (HCM) bei Mensch und Haustier.

WO 01/78699 A2

Verwendung von Bradycardica bei der Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen und neue Arzneimittelkombinationen

---

Zur Behandlung einer erhöhten Herzfrequenz können bradykarde Substanzen eingesetzt werden, insbesondere  $\text{Ca}^{++}$  Kanal Blocker wie Diltiazem und Verapamil oder Beta-Rezeptorenblocker wie Atenolol, Bisoprolol, Carvedolol, Metoprolol oder Propanolol und  $i_f$ -Kanalblocker wie Zatebradine [1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-propan] (siehe EP-B-0 065 229), 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on (siehe EP-B-0 224 794) und dessen Enantiomer Cilobradine [(+)-3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-(S)-yl)-methyl]-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on] oder Alinidine [2-(N-Allyl-2,6-dichlor-anilino)-2-imidazolidin], siehe auch US-Patent Nr. 3,708,485], wobei von Zatebradine auch bekannt ist, dass es eine günstige Wirkung bei der Behandlung der Herzinsuffizienz (siehe EP-B-0 471 388) aufweist.

Ferner ist bekannt, dass bradykarde Substanzen, insbesondere die vorstehend erwähnten Verbindungen, wobei die  $i_f$ -Kanalblocker wie Zatebradine, Cilobradine oder Alinidine insbesondere jedoch Cilobradine bevorzugt sind, die Symptomatik von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathien (HCM) wie Hypertrophie des Restmyokards nach Herzinfarkt, ischämische Kardiomyopathie, Hypertrophie des Myo-

kards bei Klappenvitien und Myokarditis bei toxischen oder i-atrogenen Einflüssen positiv beeinflussen können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bradykarde Substanzen, wobei die  $i_f$ -Kanalblocker wie Zatebradine, Cilobradine oder Alinidine insbesondere jedoch Cilobradine bevorzugt sind, nicht nur die klinische Symptomatik einer hypertrophischen Cardiomyopathie günstig beeinflussen, sondern sogar eine Regression dieser schweren Herzerkrankungen, induzieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die neue Verwendung von bradykarden Substanzen, insbesondere die der vorstehend erwähnten Verbindungen, wobei die  $i_f$ -Kanalblocker wie Zatebradine, Cilobradine oder Alinidine insbesondere jedoch Cilobradine bevorzugt sind, zur Induktion der Regression von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathien (HCM) bei Mensch und Haustier.

Zur Erzielung der erfindungsgemäßen Wirkung wird zweckmäßigerweise die zur Behandlung der erhöhten Herzfrequenz aus der Literatur für die einzelnen bradykarden Substanzen bekannte Dosierung verwendet. Beispielsweise beträgt die Einzeldosis

für Cilobradine 0.1 bis 0.5 mg/kg per os, vorzugsweise 0.2 bis 0.4 mg/kg, 1 bis 3 x täglich,

für Zatebradine 0.2 bis 1 mg/kg 2 x täglich sowie

für Alinidine 0.5 bis 5 mg/kg 2 x täglich.

Die erfindungsgemäße neue Verwendung der bradykarden Substanzen wurde am Beispiel des  $i_f$ -Kanalblockers Cilobradine wie folgt geprüft:

Eine Katze mit schwerer hypertrophischer Kardiomyopathie (Herzfrequenzen ca. 200 Schläge/Minuten), EKG mit ST-Anhebungen als Zeichen myokardialer Ischämie, erhöhter Kreatinkinaseaktivität im Plasma und im Ultraschallbild, massive Verdichtung der Ventrikelwand bei Reduktion des Ventrikelvolumens und der Auswurfraction, zeigte nach Behandlung mit dem  $i_f$ -Kanalblocker Cilobradine (2 x täglich 0.3 mg/kg per os) eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik (Nachlassen der Schmerzhaftigkeit, EKG-Normalisierung, Wiederaufnahme des normalen physiologischen Aktivitätsmusters).

Bei Nachuntersuchungen nach einem Jahr und nach ca. 2 Jahren Behandlungsdauer zeigt sich überraschenderweise eine Regression der Myokardhypertrophie bei weiterhin erhaltener Verbesserung der Symptomatik.

Die hypertrophische Kardiomyopathie der Katze gilt als Modell für die entsprechende Erkrankung der Menschen (Kittleson et al., Circulation 91, 3172-3180 (1999)).

Die Behandlung mit dem  $i_f$ -Kanalblocker Cilobradine führt somit neben einer Verbesserung der Symptomatik zu einer Regression der Erkrankung.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittelkombinationen, enthaltend mindestens eine bradykarde Substanz, insbesondere eine der vorstehend erwähnten Verbin-

dungen, wobei ein  $i_f$ -Kanalblocker bevorzugt ist, und mindestens eine herzwirksame Substanz wie

ein Herzglycosid, z.B. Methyldigoxin oder Digitoxin,

einen Vasodilatator, z.B. Nitroglycerin,

einen ACE-Hemmer, z.B. Captopril oder Enalapril,

einen Angiotensin-II-Antagonisten, z.B. Losartan oder Telmisartan,

welche ebenfalls zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathien (HCM) geeignet sind, wenn durch eine Kombination mit einer bradykarden Substanz ein Anstieg der Herzfrequenz verhindert werden kann.

Zur Erzielung der erfindungsgemäßen Wirkung wird zweckmäßigerweise die zur Behandlung der erhöhten Herzfrequenz aus der Literatur für die einzelnen bradykarden Substanzen sowie die der für die eingesetzte herzwirksame Verbindung aus der Literatur bekannten Dosierungen verwendet.

Hierzu werden die bradykarden Substanzen entweder alleine oder in Kombination mit anderen herzwirksamen Verbindungen mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/-Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose

oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

So enthält beispielsweise die Kombination bestehend aus Cilobradine und einer herzwirksamen Verbindung, zweckmäßigerweise 0.1 bis 0.5 mg/kg, vorzugsweise 0.2 bis 0.4 mg/kg Cilobradine per os

plus 0.01 bis 1 mg Methyldigoxin, 1 bis 2 x täglich,  
0.01 bis 1 mg Digoxin, 1 x täglich,  
0.1 bis 2 mg Nitroglycerin, 2 bis 3 x täglich,  
10 bis 100 mg Captopril, 1 bis 2 x täglich,  
2 bis 20 mg Enalapril, 1 x täglich,  
10 bis 200 mg Losartan, 2 x täglich, oder  
20 bis 80 mg Telmisartan, 1 x täglich.

Da die Kombinationspartner für die  $i_f$ -Kanalblocker zusätzlich an unabhängigen biologischen System angreifen und  $i_f$ -Kanalblocker reflektorische Herzfrequenzerhöhungen hemmen, welche im Zusammenhang mit den obigen Kombinationspartner auftreten können, weisen diese eine synergistische Wirkungsweise auf.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese zu beschränken:

#### Beispiel 1

##### Kapseln zu 1,25 mg Cilobradine

Zusammensetzung:

- 6 -

**1 Kapsel enthält:**

Lactosemonohydrat	82,75 mg
Maisstärke	55,3 mg

**Herstellungsverfahren**

Der Wirkstoff, Lactosemonohydrat und Maisstärke werden gemischt und in Kapseln Größe 4 abgefüllt.

**Beispiel 2****Kapseln zu 10 mg Cilobradine****Zusammensetzung:****1 Kapsel enthält:**

Lactosemonohydrat	77,6 mg
Maisstärke	51,7 mg

**Herstellungsverfahren**

Der Wirkstoff, Lactosemonohydrat und Maisstärke werden gemischt und in Kapseln Größe 4 abgefüllt.

**Beispiel 3****Tabletten zu 7,5 mg Cilobradine****Zusammensetzung:****1 Tablette enthält:**

Wirksubstanz	7,5 mg
Maisstärke	59,5 mg
Milchzucker	48,0 mg

- 7 -

Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

#### Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gedrückt und bei 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilkerbe versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 120 mg

#### Beispiel 4

##### Dragées zu 5 mg Cilobradine

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	80,0 mg

#### Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte

Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 130 mg

#### Beispiel 5

#### Ampullen zu 5 mg Cilobradine

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Sorbit	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 mg

#### Herstellungsverfahren

In einem geeigneten Ansatzgefäß wird der Wirkstoff in Wasser für Injektionszwecke gelöst und die Lösung mit Sorbit isotonisch gestellt.

Nach Filtration über einem Membranfilter wird die Lösung unter N<sub>2</sub>-Begasung in gereinigte und sterilisierte Ampullen abgefüllt und 20 Minuten im strömenden Wasserdampf autoklaviert.

Beispiel 6Suppositorien zu 10 mg Cilobradine

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,010 g
Hartfett (z.B. Witepsol H 19 und W 45)	<u>1,690 g</u>
	1,700 g

Herstellungsverfahren

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Beispiel 7Tropfenlösung mit 10 mg Cilobradine

100 ml Lösung enthalten:

Wirksubstanz	0,2 g
Hydroxyethylcellulose	0,15 g
Weinsäure	0,1 g
Sorbitlösung 70 % Trockensubstanz	30,0 g
Glycerin	10,0 g
Benzoessäure	0,15 g
Dest. Wasser	ad 100 ml

Herstellungsverfahren

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose, Benzoessäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Rühren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur völligen Auflösung gerührt. Anschließend wird zur Entlüftung des Saftes unter Rühren evakuiert.

Patentansprüche

1. Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend eine bradykarde Substanz und gegebenenfalls eine herzwirksame Verbindung.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bradykarde Substanz ein  $\text{Ca}^{++}$  Kanal Blocker, Beta-Rezeptorenblocker oder  $i_f$ -Kanalblocker verwendet wird.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bradykarde Substanz ein  $i_f$ -Kanalblocker verwendet wird.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als  $i_f$ -Kanalblocker Zatebradine, Cilobradine oder Alinidine verwendet wird.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als  $i_f$ -Kanalblocker Cilobradine verwendet wird.
6. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass diese als weitere herzwirksame Verbindung ein Herzglycosid, einen Vasodilatator, einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Antagonisten enthalten.
7. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Wirkstoffen zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen.

8. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Wirkstoffen zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen geeignet ist.